

## ARTIKEL

### Nieuwigheden 2011: stand van zaken 5 jaar later

Ook dit jaar moeten we besluiten dat geen van de geneesmiddelen waarvan sprake een echte meerwaarde toonde ten opzichte van de andere reeds bestaande therapeutische opties.

### Vitamine K-antagonisten of directe orale anticoagulantia bij voorkamerfibrillatie en diepe veneuze trombose? De adviezen lopen uiteen

Standpunt BCFI: De VKA's blijven in de meerderheid van de gevallen de eerste keuze, zeker bij langdurige behandeling bij oudere patiënten. Bij kortdurende behandeling, bv. in het kader van diepe veneuze trombose, kunnen praktische overwegingen spelen om eerder te kiezen voor een DOAC.

### Commentaar: liraglutide bij de behandeling van obesitas

## RECENTE INFORMATIE: december 2016



### Nieuwe specialiteiten:

- bisoprolol + perindopril
- albutrepenonacog alfa
- linaclotide
- dapagliflozine + metformine
- paliperidon
- emtricitabine + tenofovir
- osimertinib
- ceritinib
- panobinostat
- natriumfenylbutyraat



### Geschapte specialiteiten:

- lacidipine

## GENEESMIDDELENBEWAKING

### Vermindering van de doeltreffendheid van hormonale urgentie-anticonceptie door enzyminductoren

## Deze maand in de Folia

Zoals vorige jaren blikken we in de Folia van januari terug op geneesmiddelen die 5 jaar geleden beschikbaar kwamen, in zoverre ze een impact hebben op de algemene praktijk. Ook dit jaar moeten we besluiten dat geen van de geneesmiddelen waarvan sprake een echte meerwaarde toonde ten opzichte van de andere reeds bestaande therapeutische opties. Het BCFI beschouwt ze hooguit als een mogelijk alternatief voor de meer klassieke aanpak, waarbij ze in bepaalde specifieke probleemsituaties wel soms een uitkomst kunnen bieden.

De keuze van een oraal anticoagulans bij voorkamerfibrillatie en diepe veneuze trombose is niet altijd gemakkelijk. De moeilijkheid ligt voornamelijk in het feit dat het niet altijd mogelijk is om de voor- en nadelen van de mogelijke alternatieven bij een concrete patiënt objectief af te wegen. Voor een aantal patiëntengroepen ontbreken de nodige studiegegevens en in andere gevallen is het moeilijk te beslissen wat nu juist moet doorwegen. In deze Folia worden een aantal elementen aangereikt die belangrijk zijn bij deze beslissing.

## Nieuwigheden 2011: stand van zaken 5 jaar later

Dit artikel is een update van de kennis over doeltreffendheid en veiligheid van een aantal geneesmiddelen die in 2011 op de markt kwamen. We hebben voor dit artikel een selectie gemaakt van de geneesmiddelen die een impact hebben op de algemene praktijk. Volgende geneesmiddelen worden besproken:

- indacaterol
- erdosteïne
- silodosine
- denosumab
- vaccin tegen rabiës
- sublinguaal allergenextract van 5 graspollen
- docosanol.

### Indacaterol (Onbrez<sup>®</sup>; in combinatie met glycopyrronium: Ultibro<sup>®</sup>▼): hoofdstuk 4.1.1.

Het BCFI is van oordeel dat er geen argumenten zijn om de voorkeur te geven aan indacaterol, een langwerkend  $\beta_2$ -mimeticum (LABA) voor inhalatie, boven een andere LABA of boven een langwerkend anticholinergicum (LAMA) voor inhalatie bij COPD-patiënten bij wie de symptomen onvoldoende onder controle zijn met "zo nodig" gebruik van een kortwerkend  $\beta_2$ -mimeticum en/of een kortwerkend anticholinergicum. Het BCFI is eveneens van oordeel dat de eventuele meerwaarde van de combinatiepreparaten van een LABA + LAMA (zoals de associatie indacaterol + glycopyrronium) ten opzichte van de monopreparaten onduidelijk is.

Indacaterol is een langwerkend  $\beta_2$ -mimeticum (LABA) voor inhalatie, gebruikt in de onderhoudsbehandeling van COPD. De dosering bedraagt 150  $\mu\text{g}$  (eventueel 300  $\mu\text{g}$ ) eenmaal per dag. Indacaterol kwam beschikbaar als monopreparaat in april 2011 [zie [Folia mei 2011](#)] en in een vaste combinatie met glycopyrronium, een langwerkend anticholinergicum (LAMA), in oktober 2014 [zie [Folia november 2014](#)].

#### Indacaterol als monopreparaat

Indacaterol wordt aanbevolen als symptomatische behandeling bij COPD-patiënten bij wie de symptomen met "zo nodig"-gebruik van een kortwerkend  $\beta_2$ -mimeticum of van een kortwerkend anticholinergicum, onvoldoende onder controle zijn (aanhoudend klachten van dyspneu, nachtelijk ongemak, exacerbaties). Indacaterol heeft op dit ogenblik geen bewezen meerwaarde ten opzichte van andere LABA's (formoterol, olodaterol, salmeterol) of ten opzichte van LAMA's (aclidinium, glycopyrronium, tiotropium, umeclidinium).

Voor de initiële behandeling met een langwerkende bronchodilator wordt in recente aanbevelingen geen

voorkeur gegeven aan een LABA of een LAMA, of aan een specifieke molecule in een van beide klassen; factoren zoals individuele perceptie van symptoomverlichting, gebruiksgemak, ongewenste effecten en kostprijs kunnen de keuze helpen bepalen [NHG-Standaard (2015); GOLD (2016)].

#### De combinatie indacaterol + glycopyrronium

- Met een dergelijke vaste combinatie van een LABA + LAMA wordt de éénsecondewaarde (ESW) misschien wel gunstiger beïnvloed dan met elke molecule apart, maar de klinische significantie ervan en de meerwaarde in termen van verbetering van de levenskwaliteit of vermindering van exacerbaties is onduidelijk [GOLD (2016), GEBU (2016)]
- In een recente gerandomiseerde non-inferioriteitsstudie (gesponsord door de fabrikant van Ultibro<sup>®</sup>), uitgevoerd bij COPD-patiënten met minstens één exacerbatie in het voorgaande jaar, was de combinatie indacaterol + glycopyrronium minstens even doeltreffend in termen van preventie van exacerbaties als de combinatie fluticason + salmeterol. Deze ene studie laat niet toe om bij COPD-patiënten die in aanmerking komen voor behandeling met een inhalatiecorticosteroïd, de combinatie van een LABA + LAMA te zien als een vervanging.

Volgens GOLD (2016) blijft de combinatie van een inhalatiecorticosteroïd + langwerkende bronchodilator (LABA of LAMA) de eerste keuze bij patiënten met ernstig (ESW tussen 30 en 50% van de voorspelde normale waarde) tot zeer ernstig (ESW < 30%) COPD met hoog risico van exacerbaties.

- De plaats van vaste combinaties van een LABA + LAMA is dus momenteel nog onduidelijk; de combinaties worden in ieder geval niet beschouwd als een majeure therapeutische vooruitgang ten opzichte van de monopreparaten. Ze kunnen eventueel overwogen worden wanneer met één bronchodilator de dyspnoe onvoldoende wordt gecontroleerd. De combinatiepreparaten zijn ook duurder dan de monopreparaten.

#### Erdosteïne (Mucodox<sup>®</sup>): hoofdstuk 4.2.2.

Het BCFI is van oordeel dat de plaats van mucolytica zoals erdosteïne, bij bronchiale secretiestoornissen onduidelijk blijft. Mucolytica worden niet systematisch aanbevolen bij chronische bronchitis of COPD.

Erdosteïne (Mucodox<sup>®</sup>), een mucolyticum, kwam in maart 2011 op de markt voor de behandeling van bronchiale secretiestoornissen bij adolescenten en volwassenen [zie [Folia april 2011](#)]. De plaats van alle mucolytica blijft op dit ogenblik onduidelijk. In geen van de geconsulteerde bronnen worden mucolytica systematisch aanbevolen bij patiënten met chronische bronchitis of COPD, noch voor de symptomatische behandeling bij verhoogde sputumproductie, noch ter preventie van exacerbaties [GOLD (2016), NHG-Standaard (2015), NICE (2010)]. Ook een *Cochrane Review* (2015) oordeelt in die zin: de studies

hebben veel methodologische beperkingen en de klinische significantie van het effect dat in enkele studies werd vastgesteld, wordt betwifteld.

### Silodosine (Silodyx®): hoofdstuk 7.2.1.

Het BCFI is van oordeel dat er geen reden is om silodosine te verkiezen boven andere  $\alpha_1$ -blokkers voor de symptomatische behandeling van benigne prostaathypertrofie.

Silodosine, een  $\alpha_1$ -blokker, kwam in april 2011 beschikbaar voor de symptomatische behandeling van benigne prostaathypertrofie. Wegens een grotere selectiviteit voor de  $\alpha_{1A}$ -receptoren ter hoogte van prostaat en urethra, en de zeer beperkte binding op  $\alpha_{1B}$ -receptoren ter hoogte van de bloedvaten, zou silodosine minder hypotensie veroorzaken dan andere  $\alpha_1$ -blokkers.

In 4 placebogecontroleerde studies van korte duur bleek silodosine beperkt werkzaam dan placebo wat betreft symptoomscore (verschil 2,9 punten op de IPSS-schaal van 0 tot 24). In 8 studies van korte duur bleek silodosine even werkzaam als tamsulosine wat betreft symptoomscore; ejaculatiestoornissen traden echter vaker op bij patiënten behandeld met silodosine (16 versus 2%). Gegevens omtrent orthostatische hypotensie zijn slechts zeer beperkt gerapporteerd, waardoor het 5 jaar na commercialisatie nog steeds onduidelijk is of de selectiviteit van silodosine voor  $\alpha_{1A}$ -receptoren zich vertaalt in een klinisch relevant voordeel.

### Denosumab (Prolia®, Xgeva®▼): hoofdstuk 9.5.6.

Het BCFI is van oordeel dat bij vrouwen bij wie een medicamenteuze behandeling overwogen wordt omwille van postmenopauzale osteoporose, denosumab een optie is wanneer orale bisfosfonaten gecontra-indiceerd zijn of niet verdragen worden; dit is de plaats die in meerdere aanbevelingen aan denosumab wordt gegeven. Vijf jaar na commercialisering zijn er weinig nieuwe gegevens over fractuurpreventie, en een aantal ongewenste effecten blijven aandachtspunten. De absolute winst van gelijk welk geneesmiddel gebruikt bij osteoporose is gering, en in de preventie van fracturen moet de nadruk liggen op niet-medicamenteuze maatregelen (o.a. fysieke activiteit, valpreventie). [Zie ook [Transparantiefiche "Osteoporose"](#) (update tot en met maart 2015) en [Repertorium hoofdstuk 9.5.](#)]

Denosumab, een inhibitor van de botresorptie, kwam in juli 2011 op de markt onder de specialiteitsnaam Prolia® voor de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen met hoog fractuurrisico, en bij mannen met prostaatkanker die hormoonablatie ondergaan [zie [Folia september 2011](#) en [Folia juni 2012](#)]. Om de 6 maanden wordt één injectie (60 mg denosumab) toegediend. Sindsdien werd Prolia® ook vergund voor de behandeling van osteoporose bij mannen met hoog fractuurrisico. In 2012 kwam denosumab ook op de markt in hogere dosis

onder de specialiteitsnaam Xgeva® voor gebruik in het kader van botmetastasen en bepaalde reusceltumoren van het bot.

- In verband met *doeltreffendheid van denosumab bij postmenopauzale osteoporose*, verschenen er sinds de FREEDOM-studie [zie [Folia juni 2012](#)] geen nieuwe grootschalige gerandomiseerde placebogecontroleerde studies met fractuurpreventie als eindpunt. Er ontbreken momenteel nog steeds degelijke vergelijkende studies met "fractuurpreventie" als eindpunt tussen denosumab en andere geneesmiddelen bij osteoporose, maar ook tussen de andere geneesmiddelen bij osteoporose onderling. [Zie ook [Transparantiefiche "Osteoporose"](#) (update tot en met maart 2015)]

- Naast de reeds gekende *ongewenste effecten* van denosumab (spier- en skeletpijn en pijn in de extremiteiten; infecties, bv. urineweginfecties en luchtweginfecties, maar ook bv. cellulitis die ernstig kan zijn), zijn de laatste jaren meer gegevens beschikbaar gekomen over een aantal zeldzame ongewenste effecten: hypocalciëmie (vooral in de eerste weken van de behandeling, mogelijk fataal); kaakbeenecrose en atypische stressfracturen. Kaakbeenecrose en atypische stressfracturen zijn wel zeldzamer bij gebruik bij osteoporose dan bij gebruik in hogere doses bij botmetastasen. Om het risico van hypocalciëmie en kaakbeenecrose door denosumab in het kader van osteoporose te beperken werden door het Europees Geneesmiddelenagentschap (EMA) de laatste jaren een aantal risicobeperkende maatregelen genomen. Over de mogelijkheid van een verhoogd risico van kanker door denosumab, is er op dit ogenblik onvoldoende evidentie van een causaal verband.

- Risicobeperkende maatregelen in verband met *denosumab en hypocalciëmie*: (1) corrigeren van eventuele hypocalciëmie vóór de start van de behandeling, (2) verzekeren van een adequate calcium- en vitamine D-inname, zeker bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, en (3) controleren van de calciumplasmaconcentratie vóór elke toediening bij alle patiënten, binnen de 2 weken na de eerste toediening bij patiënten met risicofactoren voor hypocalciëmie (o.a. ernstige nierinsufficiëntie), en bij vermoeden van hypocalciëmie (bv. optreden van spierspasmen, krampen, tintelend gevoel in de vingers, tenen of rond de mond)
- Risicobeperkende maatregelen in verband met *denosumab en kaakbeenecrose*: (1) vóór starten van de behandeling, controleren op andere risicofactoren voor kaakbeenecrose (roken, gevorderde leeftijd, slechte mondhygiëne, invasieve tandheelkundige ingreep, comorbiditeit, gevorderde kanker, voorafgaande behandeling met bisfosfonaten, chemotherapie, corticotherapie, radiotherapie ter hoogte van hoofd of Hals), (2) bij patiënten bij wie bijkomende risicofactoren aanwezig zijn, een tandheelkundig onderzoek uitvoeren en eventueel preventief ingrijpen, en (3) de patiënt erop wijzen symptomen van mogelijke kaakbeenecrose te melden (bv. pijn of zwelling in de mond, loszittende tanden, niet-genezende mondzweren).

- Denosumab wordt in de meeste bronnen beschouwd als een tweedekeuze-optie in de behandeling van osteoporose bij postmenopauzale vrouwen, met name wanneer orale bisfosfonaten gecontra-indiceerd zijn (bv. bij ernstige nierinsufficiëntie) of niet verdragen worden. Het is ook onder deze voorwaarden dat Prolia® bij

postmenopauzale vrouwen met osteoporose terugbetaald wordt door het RIZIV. Volgens sommige bronnen (*Pharma Selecta* 2016) zou het toedieningsschema van denosumab (één subcutane toediening om de 6 maanden) kunnen leiden tot een betere therapietrouw dan deze van de bisfosfonaten (voor de orale preparaten, dagelijkse of wekelijkse toediening), maar of dit leidt tot een betere fractuurpreventie is niet geweten.

Een behandeling met denosumab blijft op dit ogenblik voor de gemeenschap duurder dan een behandeling met bv. alendronaat (alendronaat 70 mg per os, éénmaal per week; goedkoopste specialiteit). Voor de patiënt is de kostprijs vergelijkbaar.

- Prijs voor één jaar behandeling
  - voor de gemeenschap: 360,42 euro (denosumab) versus 93,04 euro (alendronaat 70 mg per os, éénmaal per week; goedkoopste specialiteit).
  - voor de patiënt: 23,60 euro (denosumab) versus 26,04 euro (alendronaat 70 mg per os, éénmaal per week; goedkoopste specialiteit) [situatie op 24/10/16].

### Vaccins tegen rabiës (Rabipur®, Vaccin tegen Rabiës Merieux HDCV®): hoofdstuk 12.1.1.8.

Het BCFI is van oordeel dat de vaccins tegen rabiës (Rabipur®, Vaccin tegen Rabiës Merieux HDCV®) een beperkte plaats hebben, zowel in het kader van preventieve vaccinatie, als in het kader van vaccinatie na vermoede of zekere blootstelling aan het rabiësvirus ("post-expositie profylaxe").

- Preventieve vaccinatie tegen rabiës wordt enkel aanbevolen bij bepaalde reizigers in risicovolle omstandigheden en bij specifieke beroepsgroepen [zie [website ITG](#) en [advies Hoge Gezondheidsraad](#) (2013)].
- Sinds juli 2016 is de evaluatie van de nood voor "post-expositie profylaxe" de verantwoordelijkheid van de behandelende arts. Het WIV heeft een dossier opgesteld met de elementen die toelaten deze beslissing te nemen en met details over o.a. de eerste wondzorg, het toedieningsschema, de bestelling en de aangifteplicht.

### Sublinguaal allergeenextract van 5 graspollen (Oralair®): hoofdstuk 12.4.2.

Het BCFI is van oordeel dat dit preparaat voor sublinguale desensibilisatie nog steeds een beperkte plaats heeft. Op dit ogenblik lijkt het klinisch effect voor een 5-graspollenextract iets groter dan voor preparaten op basis van 1 grassoort, maar de klinische winst is bescheiden. Lokale ongewenste effecten zijn frequent; anafylactische reacties zijn zeer zeldzaam maar de precieze frequentie is niet gekend. De kostprijs is hoog en er is een gebrek aan goede vergelijkende studies met bv. subcutane preparaten.

Oralair® sublinguale tablet werd in oktober 2011 geïntroduceerd voor desensibilisatie bij seizoensgebonden allergische rhinitis door graspollen bij volwassenen en

kinderen vanaf de leeftijd van 5 jaar [zie [Folia november 2011](#)]. Een recente systematische review en meta-analyse toonden in vergelijking met placebo een kleine, wel statistisch significante verbetering op een symptoomscore en een score voor gebruik van andere hooikoortsmedicatie. Hoewel de winst iets groter is met een 5-graspollen allergeenextract dan met preparaten op basis van 1 grassoort, lijkt de klinische relevantie van het effect bescheiden. [Zie [Transparantiefiche "Seizoensgebonden allergische rhinoconjunctivitis \(hooikoorts\) update september 2015"](#)]

De winst met sublinguale desensibilisatie bedraagt in vergelijking met placebo minder dan 1 punt op een symptoomscore van 0 tot 18 of 21 punten (gestandaardiseerd gemiddeld verschil -0,28) en ook de winst op vlak van medicatiegebruik is klein (gestandaardiseerd gemiddeld verschil -0,24). Subgroep-analyse toont aan dat de winst met een allergeenextract van 5 graspollen iets groter is dan met een allergeenextract van 1 grassoort. Zo bedraagt het gestandaardiseerd gemiddeld verschil op de symptoomscore voor het extract van 5 graspollen -0,32 versus -0,22 voor het allergeenextract van 1 grassoort. Voor de winst op vlak van medicatiegebruik bedraagt het gestandaardiseerd gemiddeld verschil respectievelijk -0,32 en -0,15.

Daartegenover staan de frequente tijdelijke lokale ongewenste effecten. Tijdens post-marketing onderzoek bij volwassenen, adolescenten en kinderen werd zelden een systemische allergische reactie gerapporteerd; de frequentie is zeer laag maar niet precies gekend. Er is een gebrek aan goede vergelijkende studies met bijvoorbeeld subcutane desensibilisatie. De kostprijs is hoog.

### Docosanol (Erazaban®): hoofdstuk 15.1.4.

De plaats van docosanol bij de behandeling van labiale herpes blijft, zoals deze van de andere antivirale crèmes, zeer beperkt. Het BCFI blijft van mening dat docosanol, zoals de andere antivirale crèmes, geen eerstekeuzebehandeling is bij de behandeling van labiale herpes.

Docosanol is een antiviraal middel dat kan gebruikt worden in de vorm van crème à 10% bij de behandeling in vroege stadia van recidiverende labiale herpes (koortsblaasjes) bij immunocompetente volwassenen en adolescenten. Wat betreft littekenvorming is docosanol niet doeltreffender dan aciclovir in crème, en het is nauwelijks doeltreffender dan een excipients alleen. Sedert 2011 werd geen degelijke studie gepubliceerd over de plaats van docosanol bij de behandeling van labiale herpes.

### Belangrijke referenties

#### Indacaterol

Combinatiepreparaten van luchtwegverwijders voor de behandeling van COPD. *Geneesmiddelenbulletin* 2016;50:15-21, via <http://geneesmiddelenbulletin.com/artikel/combinatiepreparaten-van-luchtwegverwijders-voor-de-behandeling-van-copd/>

Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 10. Art. No.: CD008989. doi: [10.1002/14651858.CD008989.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008989.pub3)

Geake JB, Dabscheck EJ, Wood-Baker R et al. Indacaterol, a once-daily beta2-agonist, versus twice-daily beta2-agonists or placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 1. Art. No.: CD010139. doi: [10.1002/14651858.CD010139.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010139.pub2)

GOLD. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD – 2016 (Updated December 2015). Via <http://goldcopd.org/gold-reports>

NHG-Standaard COPD (Derde herziening): Snoeck-Stroband JB, Schermer TRJ, Van Schayck CP et al. *Huisarts Wet* 2015;58:198-211, via <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-copd>

Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR et al. Indacaterol–Glycopyrronium versus Salmeterol–Fluticasone for COPD. *N Engl J Med* 2016;374:2222-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1516385, met editoriaal: Donohue JF. Another choice for prevention of COPD exacerbations. *N Engl J Med* 2016;374:2284-6 (doi: [10.1056/NEJMe1604444](https://doi.org/10.1056/NEJMe1604444))

## Erdosteïne

GOLD. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD – 2016 (Updated December 2015), via <http://goldcopd.org/gold-reports>

NHG-Standaard COPD (Derde herziening): Snoeck-Stroband JB, Schermer TRJ, Van Schayck CP et al. *Huisarts Wet* 2015;58:198-211, via <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-copd>

Poole P, Chong J, Cates CJ. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 7. Art. No.: CD001287. doi: [10.1002/14651858.CD001287.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001287.pub5)

NICE Clinical Guideline (CG101). Chronic obstructive pulmonary disease in over 16s: diagnosis and management (2010), via <https://www.nice.org.uk/guidance/cg101/evidence/full-guideline-134519581>

## Silodosine

Brasure M, MacDonald R, Dahm P, Olson CM, Nelson VA, Fink HA, Risk M, Rwabasonga B, Wilt TJ. Newer Medications for Lower Urinary Tract Symptoms Attributed to Benign Prostatic Hyperplasia: A Review. Comparative Effectiveness Review No. 178. (Prepared by the Minnesota Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2012- 00161-I.) AHRQ Publication No. 16-EHC024-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; May 2016. <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/search-for-guides-reviews-and-reports/?pageaction=displayproduct&productid=2235><http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/search-for-guides-reviews-and-reports/?pageaction=displayproduct&productid=2235>

## Denosumab

Black DM en Rosen CJ Postmenopausal Osteoporosis. *N Engl J Med* 2016;374:254-62 (doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp1513724>)

EMA Prolia®: [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001120/human\\_med\\_001324.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001120/human_med_001324.jsp)

EMA Xgeva®: [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002173/human\\_med\\_001463.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002173/human_med_001463.jsp); [www.afmps.be/sites/default/files/downloads/DHPC%20Prolia%20NL%20-%20website.pdf](http://www.afmps.be/sites/default/files/downloads/DHPC%20Prolia%20NL%20-%20website.pdf)

Black DM en Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis (Clinical Practice). *N Engl J Med* 2016;374:254-62 (doi:10.1056/NEJMcp1513724) *Farmacotherapeutisch Kompas*, <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren-volgens-boek/inleidingen/inl-middelen-bij-osteoporose>

Health Canada. Summary Safety Review – Prolia (denosumab) – risk of malignancy (cancer) (2015), via [www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/prolia-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/reviews-examens/prolia-eng.php)

Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures. SIGN Guideline n° 142 (maart 2015) via <http://sign.ac.uk/guidelines/fulltext/142>

NHG-Standaard Fractuurpreventie (Tweede herziening): Elders PJM, Dinant GJ, Van Geel T et al. *Huisarts Wet* 2012;55:452-8, via <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-fractuurpreventie-tweede-herziening>

NICE technology appraisal guidance (TA204): denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women (oktober 2010), via <https://www.nice.org.uk/guidance/ta204>

*Pharma Selecta* 2016;32:3-8, via [www.pharmaselecta.nl/site/index.php/2016-20/761-nr-1-geneesmiddelintrouduces-uit-2011-opnieuw-onder-de-loop-zonder-scrupules-de-stoffige-zolder-opgeruimd](http://www.pharmaselecta.nl/site/index.php/2016-20/761-nr-1-geneesmiddelintrouduces-uit-2011-opnieuw-onder-de-loop-zonder-scrupules-de-stoffige-zolder-opgeruimd)

Gupta A en March L. Treating osteoporosis. *Aust Prescr* 2016;39:40-6 (doi: [10.18773/austprescr.2016.028](https://doi.org/10.18773/austprescr.2016.028))

## Vaccin tegen rabiës

Hoge Gezondheidsraad. Vaccinatie rabiës volwassenen (Advies 8818). Via [www.health.belgium.be/nl/advies-8818-vaccinatie-rabies-volwassenen](http://www.health.belgium.be/nl/advies-8818-vaccinatie-rabies-volwassenen)

Instituut voor Tropische Geneeskunde (ITG). Rabiës. Via [www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/nrabi.pdf](http://www.itg.be/itg/Uploads/MedServ/nrabi.pdf) Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV). Behandeling van humane rabiës. Via [https://www.wiv-isp.be/odobz-domti/nl/index9787.html?page=behandeling\\_van\\_rabi%EBs\\_virus\\_blootstelling\\_bij\\_de\\_mens](https://www.wiv-isp.be/odobz-domti/nl/index9787.html?page=behandeling_van_rabi%EBs_virus_blootstelling_bij_de_mens)

Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV). Dossier: post expositie profylaxe tegen rabiës. Via <https://www.wiv-isp.be/odobz-domti/nl/uploads/File/PEP-Rabies%20201607.pdf>

## Sublinguaal allergeenextract van 5 graspollen

Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MS, et al. Efficacy of Grass Pollen Allergen Sublingual Immunotherapy Tablets for Seasonal Allergic Rhinoconjunctivitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2015;175:1301-9 (doi: [10.1001/jamainternmed.2015.2840](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.2840)).

La Revue Prescrire. Extrait allergénique de pollens: trop d'effets indésirables. *La Revue Prescrire* 2015; 378: 268

Slovick A, Durham SR. Grass pollen immunotherapy for treatment of allergic rhinitis. *BMJ* 2014;349:g6586 (doi: [10.1136/bmj.g6586](https://doi.org/10.1136/bmj.g6586))

# Vitamine K-antagonisten of directe orale anticoagulantia bij voorkamerfibrillatie en diepe veneuze trombose? De adviezen lopen uiteen

## Samenvatting

Recente publicaties bevestigen dat er slechts weinig verschil is tussen de vitamine K-antagonisten (VKA's) en de directe orale anticoagulantia (DOAC's) wat betreft hun doeltreffendheid, veiligheid en risico-batenverhouding. De vraag blijft hoe voor een bepaalde patiënt de keuze te maken tussen de twee klassen. De adviezen van gezaghebbende instanties zijn niet eenduidig.

Het BCFI is van oordeel dat, gezien de lange ervaring met de VKA's enerzijds, en de onmogelijkheid te monitoren, de onzekerheid omtrent eventuele antidota en de meerkost van de DOAC's anderzijds, de VKA's in de meerderheid van de gevallen de eerste keuze blijven, zeker bij langdurige behandeling bij oudere patiënten. Bij kortdurende behandeling, bv. in het kader van diepe veneuze trombose, kunnen praktische overwegingen spelen om eerder te kiezen voor een DOAC. Ook bij patiënten bij wie de INR moeilijk te regelen valt niettegenstaande een goede therapietrouw, of die de INR-controle te omslachtig vinden, kunnen DOAC's een alternatief zijn maar men moet bedacht zijn op het bestaan van nierinsufficiëntie, in het bijzonder voor dabigatran.

Gedurende vele jaren waren de vitamine K-antagonisten (VKA's, acenocoumarol, fenprocoumon, warfarine) de klassieke keuze voor de preventieve antistollingsbehandeling bij niet-valvulaire voorkamerfibrillatie (VKF) en, naast heparine, bij diepe veneuze trombose (DVT). Sinds een aantal jaren beschikken we echter ook over orale anticoagulantia die geen vitamine K-antagonisten zijn (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban): ze worden aangeduid als DOAC's (directe orale anticoagulantia); de term NOAC's (nieuwe orale anticoagulantia) wordt meer en meer verlaten.

In de Folia werd reeds herhaaldelijk ingegaan op de plaats van deze DOAC's ten opzichte van VKA's zoals warfarine.

- In de [Folia van mei 2014](#) werd onder de titel "Antistollingsbehandeling bij voorkamerfibrillatie: vitamine K-antagonisten of nieuwe orale anticoagulantia" een aantal elementen in verband met doeltreffendheid en bloedingsrisico naar voor gebracht die kunnen helpen bij de keuze tussen deze twee klassen. Uit de samenvatting citeren we als volgt: "... Om deze redenen zijn we van oordeel dat de NOAC's niet systematisch de VKA's dienen te vervangen en het is niet wenselijk een behandeling met een VKA te vervangen indien deze doeltreffend is en goed verdragen wordt. De NOAC's kunnen echter in bepaalde situaties overwogen worden als alternatief van de VKA's, bijvoorbeeld bij patiënten bij wie de INR moeilijk binnen de

therapeutische waarden kan behouden worden ondanks een goede therapietrouw, of bij patiënten die de ongemakken van INR-controle moeilijk aanvaarden. Er zijn geen vergelijkende studies tussen de verschillende NOAC's." Verderop in deze tekst in de [Folia van mei 2014](#) staat ook dat algemeen gesproken, ten opzichte van de VKA, de DOAC's geassocieerd waren aan een geringer risico van hersenbloedingen maar een hoger risico van gastro-intestinale bloedingen.

- In de [Folia van januari 2015](#) werd in de rubriek "Nieuwigheden 2009: stand van zaken 5 jaar later" verder ingegaan op de plaats van dabigatran en rivaroxaban; de samenvatting luidde als volgt: "Het BCFI is van oordeel dat bij de trombo-embolische preventie in geval van orthopedische chirurgie en van niet-valvulaire voorkamerfibrillatie, en bij de behandeling en secundaire preventie van diepe veneuze trombose en longembolie, een heparine met laag moleculair gewicht en/of een vitamine K-antagonist de eerstekeuzebehandeling blijft en niet systematisch mag vervangen worden door de nieuwe orale anticoagulantia (NOAC's)."

Gezien het stijgend gebruik van de DOAC's, de nieuwe publicaties daaromtrent en de sterke promotionele druk, is het opportuun na te gaan in hoeverre bovenstaande positie van het BCFI in het licht van nieuwe evidentie gewijzigd dient te worden. Er zijn enkele nieuwe gerandomiseerde klinische studies, een aantal cohortstudies vooral rond bloedingsrisico, en meerdere meta-analyses van de oudere en de nieuwere klinische studies. Deze recente publicaties bevestigen dat er slechts kleine verschillen zijn tussen VKA's en DOAC's qua doeltreffendheid, bloedingsrisico en risico-batenverhouding. Ondertussen is er ook een antidotum voor dabigatran beschikbaar gekomen maar de precieze waarde ervan is onduidelijk [zie [Folia mei 2016](#)].

Een belangrijke vraag blijft hoe, gebaseerd op deze en vroegere publicaties, te kiezen tussen beide klassen: bij wie een VKA, bij wie een DOAC? In de laatste maanden hebben een aantal gezaghebbende bronnen zich uitgesproken omtrent de problematiek van deze keuze. Zich basierend op hetzelfde materiaal, komen ze echter tot verschillende conclusies.

### • Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE)

Het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg publiceerde op 9 januari 2017 het rapport "Antistolling en voorkamerfibrillatie" ([KCE Reports 279A](#)).

Volgens het KCE stellen zich drie problemen in verband met het gebruik van anticoagulantia bij VKF: (1) Sommige patiënten die met een antistollingsmiddel behandeld worden hebben er geen voordeel bij omdat het risico op een te vermijden beroerte ongeveer even hoog ligt als het risico op een hersenbloeding als gevolg van de behandeling. (2) Veel patiënten krijgen een (te) lage

DOAC dosis voorgeschreven waarvan we niet weten of deze doeltreffend is. (3) Doordat er bij DOAC's geen maandelijks bloedcontrole meer nodig is, kunnen de artsen niet nagaan of hun patiënten correct behandeld worden. Het KCE roept daarom op tot waakzaamheid: het is mogelijk dat een groot aantal patiënten die een DOAC nemen in realiteit niet afdoende beschermd is. Het KCE besluit dat de DOAC's een goede oplossing kunnen zijn voor patiënten die met VKA's geen stabiele bloedstolling kunnen bereiken, of voor wie regelmatige bloedafnames een probleem vormen. Voorwaarde is dan wel dat de artsen de gepaste doses voorschrijven en dat de patiënten ze op hun beurt dagelijks of tweemaal per dag nauwgezet innemen. Maar toch vraagt het KCE zich af of, op basis van deze toch wel beperkte voordelen, de extra 100 miljoen € die de DOACs jaarlijks aan onze ziekteverzekering kosten, wel goed besteed zijn.

#### • Geneesmiddelenbulletin

Het *Geneesmiddelenbulletin (GEBU)*, een onafhankelijk geneesmiddelenbulletin in Nederland, wijdde in [maart 2016](#) en [april 2016](#) uitgebreide bijdragen aan DOAC's. Er wordt gedetailleerd ingegaan op hun eigenschappen en op hun plaats bij VKF en bij DVT. De bijdragen eindigen met een rubriek "Plaatsbepaling" die de auteurs als volgt resumeren: "*Samengevat kan worden gesteld dat op basis van de hier besproken onderzoeken het is aangewezen de direct werkende anticoagulantia niet als eerstekeuzemiddel voor te schrijven en meer gegevens over de balans van werkzaamheid en bijwerkingen af te wachten. In elk geval dienen patiënten die stabiel zijn op cumarinederivaten niet te worden overgezet. De thans gepubliceerde onderzoeken rechtvaardigen geen vooraanstaande plek in de richtlijnen, zeker niet zolang onderzoek naar de veiligheid op langere termijn ontbreekt.*"

#### • Nederlands Huisartsengenootschap – standpunt anticoagulantia

Het *Nederlands Huisartsengenootschap (NHG)* publiceerde zijn standpunt hierover op 31 augustus 2016 onder de titel "[Cumarinederivaten en DOAC's voortaan gelijkwaardig](#)". Het woord "voortaan" slaat op het feit dat in de NHG-standaard van 2013 de voorkeur gegeven werd aan warfarine, en dit op basis van een aantal overwegingen die ook in de Folia van mei 2014 vermeld werden. In de rubriek "Aanbevelingen" staat nu bij de NHG "*Op basis van de gegevens die voorhanden zijn over effectiviteit, veiligheid en gebruiksgemak, is het NHG van mening dat DOAC's voortaan als gelijkwaardig alternatief voor cumarinederivaten kunnen worden beschouwd voor de meeste patiënten met de indicaties niet valvulair atriumfibrilleren en diepe veneuze trombose. Terughoudendheid blijft gerechtvaardigd bij een verminderde nierfunctie en bij ouderen vanwege de kans op gastro-intestinale bloedingen, met name bij degenen met een dergelijke bloeding in de voorgeschiedenis. Deze terughoudendheid geldt ook voor patiënten met veel comorbiditeit en patiënten die veel andere medicatie gebruiken, omdat DOAC's bij hen minder goed onderzocht zijn.*"

#### • ESC [European Society of Cardiology] Guidelines for the management of atrial fibrillation

Op 1 september 2016 werden deze richtlijnen gepubliceerd. In dit document, dat steunt op dezelfde gegevens als deze gebruikt door *GEBU* en *NHG*, wordt in de rubriek 16 "To do and not to do messages from the Guidelines" een duidelijke voorkeur uitgesproken voor de DOAC's: "*Wanneer orale anticoagulatie wordt gestart bij een patiënt met VKF die in aanmerking komt voor een niet-VKA (apixaban, dabigatran, edoxaban of rivaroxaban), wordt een DOAC verkozen boven een VKA.*" Deze richtlijnen handelen niet over diepe veneuze trombose.

#### • Antithrombotic Therapy for VTE [Venous Thrombo-Embolic] Disease. CHEST Guideline and Expert Panel Report (2016)

In deze richtlijn van *The American College of Chest Physicians* wordt ten opzichte van de vorige editie van deze richtlijn, in "Recommendation 2" voor DVT een voorkeur voor de DOAC's boven de VKA uitgesproken: "*Bij patiënten met DVT van het been of longembolie en zonder kanker, suggereren we als langetermijn (eerste 3 maanden) therapie dabigatran, rivaroxaban, apixaban, of edoxaban eerder dan een VKA.*"

#### Huidig standpunt van het BCFI

Op basis van vroegere en recente gegevens en commentaren, handhaaft het BCFI in grote lijnen zijn standpunt van 2014 in verband met VKF en DVT.

- Het BCFI blijft van oordeel dat de DOAC's niet systematisch de VKA's dienen te vervangen, en dat het niet wenselijk is een behandeling met een VKA te vervangen indien deze doeltreffend is en goed verdragen wordt.
- Bij een patiënt bij wie anticoagulantia gestart worden voor behandeling gedurende een lange periode, zoals in het kader van voorkamerfibrillatie, blijft het BCFI voorkeur hebben voor een VKA, zeker bij oudere patiënten die dikwijls een verminderde nierfunctie en comorbiditeit hebben.
- Bij kortdurende behandelingen, zoals bv. in het kader van diepe veneuze trombose, kunnen praktische overwegingen spelen om eerder te kiezen voor een DOAC.
- Bij patiënten bij wie de INR moeilijk te regelen valt niettegenstaande een goede therapietrouw, of die de INR-controle te omslachtig vinden, kunnen DOAC's eveneens een alternatief zijn voor VKA's.
- Ondanks de geruststellende gegevens inzake veiligheid met de DOAC's dient rekening te worden gehouden met een aantal nadelen: de onmogelijkheid om het effect van DOAC's te monitoren, de onzekerheid in verband met mogelijke antidota, en de geringere ervaring dan met de VKA's; daarnaast is er het verschil in kostprijs zoals door het KCE benadrukt.
- In klinische studies werd een geringer risico van hersenbloedingen gevonden met DOAC's ten opzichte

van VKA's. In absolute cijfers is de incidentie van hersenbloeding echter gering en in de studies ging het om geselecteerde patiënten; de gastro-intestinale bloedingen komen daarentegen meestal frequenter voor bij de DOAC's. Dit maakt het moeilijk om de beste keuze te vertalen naar een concrete patiënt in de dagelijkse praktijk.

- Het BCFI sluit zich aan bij de vaststelling van het KCE dat, althans bij VKF, een belangrijk deel van de Belgische patiënten een lagere DOAC dosis voorgeschreven krijgt dan degene waarvan de doeltreffendheid in de klinische studies aangetoond werd. Het is niet aangetoond dat deze lagere doses bij al deze patiënten even doeltreffend beschermen tegen beroerte als de VKA's. Een ander probleem is ook dat, bij gebrek aan bloedcontroles, de arts niet kan nagaan dat zijn patiënt een effectieve dosis krijgt. Het is dus mogelijk dat veel patiënten die een NOAC nemen eigenlijk niet afdoende beschermd zijn. Bovendien kan, door de manier waarop DOACs werken, elke (zelfs korte) onderbreking van de behandeling het risico op beroerte verhogen, wat niet het geval is bij VKA's. Bovendien zijn, zoals benadrukt in het KCE-rapport, de langetermijneffecten van de DOACs nog niet bekend, terwijl deze middelen bij VKF in principe voor de rest van het leven moeten worden ingenomen.
- Voor alle anticoagulantia dient men bedacht te zijn op een aantal risicosituaties, vooral hoge leeftijd, belangrijke comorbiditeit en antecedenten van bloeding, en voor de DOAC's in het bijzonder ook bestaan van nierinsufficiëntie (vooral voor dabigatran).

In onderstaande tabel, overgenomen uit het [NHG-](#)

[standpunt](#), worden de voordelen en de nadelen van de VKA's en de DOAC's naast elkaar geplaatst.

	Voordelen	Nadelen
VKA's	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Jarenlange ervaring met bewezen effectiviteit, ook bij ouderen en bij nierfalen.</li> <li>- INR-controles helpen om therapietrouw te monitoren.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Veel interacties, waardoor het behoud van de INR binnen de therapeutische waarden (soms) lastig kan zijn.</li> <li>- Patiënt is afhankelijk van INR-controles.</li> </ul>
DOAC's	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Even effectief als VKA's bij voorkómen van trombotische events.</li> <li>- Vaste dosering, waardoor INR-controles niet meer nodig zijn.</li> <li>- Consistent beeld in de studies van minder hersenbloedingen dan bij gebruik van cumarinederivaten, ook in subgroepen.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Weinig bewijs bij kwetsbare ouderen.</li> <li>- Therapietrouw lastiger te monitoren.</li> <li>- Toename van maag-darmbloedingen bij ouderen t.o.v. gebruik van VKA's.</li> </ul>

### Referenties

Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg. Antistolling en voorkamerfibrillatie. [KCE Reports 279A](#)

Direct werkende orale anticoagulantia. Geneesmiddelenbulletin 2016; 50:28-34 en 41-50

NHG-Standpunt Anticoagulantia: Cumarinederivaten en DOAC's voortaan gelijkwaardig. Huisarts & Wetenschap 2016; 59:406-9

ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal 2016;37:2893-962

Antithrombotic Therapy for VTE Disease CHEST Guideline and Expert Panel Report. CHEST 2016;149:315-52



## Commentaar: liraglutide bij de behandeling van obesitas

De specialiteit Saxenda®, op basis van liraglutide, gebruikt bij de behandeling van obesitas, werd aangekondigd in de [Recente Informatie van juni 2016](#). Daarin wordt vermeld: "In klinische studies leidde inname van liraglutide tot een gering gewichtsverlies (gemiddeld 5 % na één jaar)". Deze informatie is gebaseerd op de analyse van vier studies door *La Revue Prescrire* [2016;35:486-90]. De firma wijst ons erop dat in de grootste studie met een follow-up van één jaar (*SCALE Obesity and Prediabetes*), behandeling met liraglutide leidde tot een gewichtsverlies van ongeveer 8 %

na één jaar. Dit komt overeen met 5,6 kg extra gewichtsverlies ten opzichte van placebo. Deze studie werd ook besproken in de update van de Transparantiefiches die verscheen in de [Folia van juni 2016](#). Ook als men zich enkel baseert op deze grootste studie blijft voor het BCFI de plaats van liraglutide bij de aanpak van obesitas beperkt, gezien de progressieve gewichtstoename bij stoppen van de behandeling, en de onzekerheden over de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn van liraglutide.

## Recente informatie december 2016



### Nieuwe specialiteiten:

- bisoprolol + perindopril
- albutrepenonacog alfa
- linaclotide
- dapagliflozine + metformine
- paliperidon
- emtricitabine + tenofovir
- osimertinib
- ceritinib
- panobinostat
- natriumfenylbutyraat



### Geschrapte specialiteiten:

- lacidipine

▼: geneesmiddel met een nieuw actief bestanddeel of nieuw biologisch geneesmiddel, waarvoor het melden van ongewenste effecten aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking wordt aangemoedigd.

### Nieuwe specialiteiten

#### bisoprolol + perindopril

Een vaste associatie van **bisoprolol + perindopril** (**Bipressil**®; hoofdstuk 1.1.4.) is beschikbaar in 4 verschillende doseringen: 5 mg/5 mg, 5 mg/10 mg, 10 mg/5 mg en 10 mg/10 mg voor de behandeling van arteriële hypertensie en/of stabiel coronairlijden (bij patiënten met antecedenten van myocardinfarct en/of revascularisatie); de vormen op basis van bisoprolol + perindopril 5 mg/5 mg en 10 mg/5 mg hebben eveneens als indicatie de behandeling van chronisch linkerhartfalen met verminderde ejectiefraction. De dosering bedraagt 1 tablet 1 x per dag. De contra-indicaties, ongewenste effecten, interacties en bijzondere voorzorgen zijn deze van de  $\beta$ -blokkers (zie 1.5) en de angiotensineconversie-enzym-inhibitoren (zie 1.7.1.).

#### Advies voor de praktijk

Het voordeel van een dergelijke associatie in termen van therapietrouw moet afgewogen worden tegenover de meer beperkte mogelijkheden van doseringsaanpassing en het risico van vergissingen door verwisselen van de sterkte van de onderscheiden componenten.

#### albutrepenonacog alfa

**Albutrepenonacog alfa** (**Idelvion**®▼; hoofdstuk 2.2.1.) is een biosynthetische stollingsfactor IX met verlengde halfwaardetijd door fusie met recombinant albumine. Albutrepenonacog alfa heeft als indicatie de behandeling

en profylaxe van bloeding bij patiënten met hemofilie B. Het gaat om een weesgeneesmiddel.

#### linaclotide

**Linaclotide** (**Constella**®▼; hoofdstuk 3.5.6.) is een peptide met laxerende werking dat structureel verwant is aan bepaalde bacteriële endotoxines. Linaclotide heeft als indicatie de symptomatische behandeling van matig tot ernstig prikkelbaredarmsyndroom met obstipatie. Linaclotide wordt langs orale weg toegediend aan één capsule per dag. De voornaamste ongewenste effecten zijn gastro-intestinale stoornissen, vooral diarree, die soms ernstig en langdurig kan zijn. Zoals alle laxativa is linaclotide gecontra-indiceerd bij vermoeden van darmobstructie of -perforatie of van toxisch megacolon. In klinische studies met een duur van 3 maanden en 6 maanden was linaclotide doeltreffender dan placebo op de abdominale pijn (verbetering met  $\geq 30\%$  van de pijnscore) en de darmtransit (verhoging van minstens 1 episode van spontane defecatie per week) gedurende minstens de helft van de behandelingsduur bij ongeveer 1/3 van de patiënten. Ongeveer 5% van de patiënten stopte de behandeling omwille van diarree.

#### Advies voor de praktijk

Hoewel deze resultaten statistisch significant zijn, kan men zich afvragen wat hun klinische impact is. Daarenboven zijn de werkzaamheid en veiligheid van linaclotide op lange termijn niet bekend. Gezien de beperkte werkzaamheid, de hoge kostprijs en het gebrek aan vergelijkende gegevens met andere laxativa, is linaclotide geen eerstekeuzemiddel.<sup>1</sup> In verband met de behandeling van prikkelbaredarmsyndroom, zie Folia november 2009]

#### dapagliflozine + metformine

**Xigduo**®▼ (hoofdstuk 5.1.10.) is een vaste associatie van **dapagliflozine** (een glicozine, zie hoofdstuk 5.1.9.) + **metformine** (zie hoofdstuk 5.1.2.) met als indicatie de behandeling van type 2-diabetes bij onvoldoende controle met metformine alleen of in associatie met andere antidiabetica. Xigduo® is beschikbaar in twee verschillende doseringen: 5 mg/850 mg en 5 mg/1000 mg. De dosering bedraagt één tablet tweemaal per dag. De contra-indicaties, ongewenste effecten, interacties en bijzondere voorzorgen zijn deze van de actieve bestanddelen. Metformine is het eerstekeuzemiddel is bij de aanpak van type 2-diabetes, maar er is geen bewijs dat glicozine een meerwaarde heeft ten opzichte van de andere antidiabetica wanneer een tweede antidiabeticum nodig is. Het voordeel van een dergelijke vaste associatie in termen van therapietrouw moet afgewogen worden tegenover de meer beperkte mogelijkheden van posologie-aanpassing.<sup>2</sup>

#### paliperidon

**Trevicta**® (**paliperidon**; hoofdstuk 10.2.4.) is een specialiteit op basis van paliperidon onder vorm van inspuibare suspensie met vertraagde afgifte voor *driemaandelijke* intramusculaire toediening bij de onderhoudsbehandeling van schizofrenie. Paliperidon was

reeds beschikbaar als inspuitsbare suspensie met vertraagde afgifte voor *maandelijks* toediening (Xeplion®). Paliperidon is de actieve metabooliet van risperidon met dezelfde risico-batenverhouding. Een dergelijke driemaandelijks toediening kan voordelen hebben in termen van therapietrouw maar de mogelijkheden van doseringsaanpassing zijn hierdoor beperkt en het stimuleert geen regelmatige medische opvolging.

#### emtricitabine + tenofovir

**Descovy**®▼ (hoofdstuk 11.4.3.1.4.) is een vaste associatie van **emtricitabine + tenofovir**, twee reverse transcriptaseremmers die reeds beschikbaar zijn in monotherapie en in associatie voor de behandeling van HIV-infectie. In deze nieuwe associatie is tenofovir aanwezig onder een nieuwe formule (tenofovir alafenamide, TAF), die aan een lagere dosis gebruikt wordt, met minder risico van ongewenste effecten vooral deze ter hoogte van de nieren en beenderen.

#### osimertinib

**Osimertinib (Tagrisso**®▼; hoofdstuk 13.7.), een remmer van tyrosinekinase EGFR (*epidermal growth factor receptor*), heeft als indicatie de behandeling van bepaalde gevallen van gevorderde niet-kleincellige longkanker. De voornaamste ongewenste effecten van osimertinib zijn: verlenging van het QT-interval en *torsades de pointes*, interstitiële longaantasting, rash, pruritus, stomatitis. Osimertinib is een substraat van P-gp.

#### ceritinib

**Ceritinib (Zykadia**®▼; hoofdstuk 13.7.), een remmer van tyrosinekinase ALK (*anaplastic lymphoma kinase*), heeft als indicatie de behandeling van bepaalde gevallen van gevorderde niet-kleincellige longkanker. De voornaamste ongewenste effecten van ceritinib zijn: verlenging van het QT-interval en *torsades de pointes*, hepatotoxiciteit, interstitiële longaantasting, visusstoornissen, rash, hyperglykemie, pancreatitis. Ceritinib is een substraat van P-gp en inhibitor van CYP2C9, CYP3A4 en P-gp.<sup>3</sup>

#### panobinostat

**Panobinostat (Farydak**®▼; hoofdstuk 13.8.), een histondeacetylase-remmer, heeft als indicatie de

behandeling van recidief van multipel myeloom of multipel myeloom refractair aan andere behandelingen. Deze derdelijksbehandeling heeft niet bewezen de overlevingsduur te verlengen en gaat gepaard met vele ernstige hematologische, digestieve, cardiale, renale en hepatische ongewenste effecten. Panobinostat is een substraat van CYP3A4 en P-gp, en inhibitor van CYP2D6. Het gaat om een weesgeneesmiddel.<sup>4</sup>

#### natriumfenylbutyraat

**Natriumfenylbutyraat (Ammonaps**®; hoofdstuk 20.3.), een prodrug van fenylacetaat, laat toe een deel van het teveel aan stikstof te elimineren in geval van enzymatische stoornis van de ureumsynthese. Natriumfenylbutyraat werd vroeger reeds magistraal gebruikt voor deze indicatie. Natriumfenylbutyraat heeft een gunstig effect in termen van mortaliteit, maar het effect op de preventie van encefalopathie-aanvallen en op de mentale en psychomotorische achterstand is bescheiden.<sup>5</sup>

#### Schrappingen

##### lacidipine

De specialiteit **Motens**® op basis van **lacidipine** (hoofdstuk 1.6.1.), een dihydropyridine dat gebruikt werd bij de behandeling van hypertensie, is uit de markt genomen.

#### Referenties

**1** Linaclotide for constipation-predominant IBS. DTB 2013; 51:129-132 (doi: [10.1136/dtb.2013.11.0218](https://doi.org/10.1136/dtb.2013.11.0218))

Linaclotide (Linzess) contre la constipation. La Lettre Médicale 2012; 36:67-8

Linaclotide (Constella®), un dérivé d'entérotoxine bactérienne à effet laxatif, sans plus. La Revue Prescrire 2014; 34: 486-9;

Linaclotide; eindelijk een werkzaam middel bij het prikkelbaredarmsyndroom met obstipatie? Pharma selecta 2012; 29: 42-4

**2** Invokamet et Xigduo XR- Deux nouvelles associations pour traiter le diabète de type 2. La Lettre Médicale 2015; 38: 100-101

**3** Céritinib (Zykadia®) contre le cancer du poumon non à petites cellules. La Lettre Médicale 2014; 38:38-9;

Céritinib (Zykadia®) et cancer du poumon non à petites cellules. La Revue Prescrire 2016; 36:252

**4** Panobinostat (Farydak®). Myélome multiple: trop toxique! La Revue Prescrire 2016; 36:413-4

**5** Phénylbutyrate de sodium (Ammonaps®). Utile contre les troubles de la synthèse de l'urée par déficience enzymatique. La Revue Prescrire 2001; 21:107-11

## Vermindering van de doeltreffendheid van hormonale urgentie-anticonceptie door enzyminductoren

In het kader van hormonale urgentie-anticonceptie wordt levonorgestrel, een progestageen, of ulipristal, een selectieve progestageenreceptor-modulator, gebruikt. Levonorgestrel moet ingenomen worden binnen de 72 uur na een niet-beschermd seksueel contact, ulipristal binnen de 5 dagen. De doeltreffendheid van levonorgestrel en ulipristal kan echter verminderd worden door interacties met geneesmiddelen die hun plasmaconcentraties doen dalen. In dat geval moeten de adviezen rond urgentie-anticonceptie aangepast worden. De betreffende interagerende geneesmiddelen zijn de CYP3A4-inductoren en ritonavir.

- De CYP3A4-inductoren waarvan men verwacht dat ze de klinisch meest relevante interacties zullen geven zijn dabrafenib, enzalutamide, rifampicine, sint-janskruid en bepaalde anti-epileptica zoals carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en primidon, maar ook minder sterke inductoren kunnen van invloed zijn (zie Tabel 1c in Inl.6.3.).
- Ritonavir heeft, naast een inhiberend effect ter hoogte van CYP3A4, ook een inducerend effect ter hoogte van glucuronyltransferase, een enzym dat eveneens betrokken is in het metabolisme van levonorgestrel. Een daling van de levonorgestrel-plasmaconcentraties is daardoor te verwachten. Het mechanisme van interactie van ritonavir met ulipristal is onduidelijk; volgens de SKP van EllaOne® (ulipristal) kan ritonavir bij langdurig gebruik CYP3A4 induceren, maar een dergelijk effect wordt niet vermeld in onze interactiebronnen.

**Adviezen rond urgentie-anticonceptie bij vrouwen die behandeld worden met een enzyminductor of er in de vier voorafgaande weken mee werden behandeld**

### Levonorgestrel

- Levonorgestrel wordt beter niet gebruikt en het plaatsen van een intrauterien koperspiraaltje (koper-IUD) is de eerste keuze. Het koper-IUD mag tot 5 dagen na het niet-beschermd seksueel contact geplaatst worden.
- Als het plaatsen van een koper-IUD niet haalbaar is of gecontra-indiceerd is (bij aanwezigheid van SOA bijvoorbeeld), wordt een dubbele dosis levonorgestrel aanbevolen (3 mg in één dosis in plaats van 1,5 mg, binnen de 72 uur na het niet-beschermd seksueel contact).

### Ulipristal

Ulipristal wordt evenmin aanbevolen en ook hier is het plaatsen van een koper-IUD de beste optie. Het verdubbelen van de dosis van ulipristal wordt niet aanbevolen.

### Enkele referenties

Informatie verstrekt onder het gezag van het fagg: Levonorgestrel bevattende hormonale noodanticonceptie (Postinor, Levodonna, Norlevo): nieuw advies voor gebruikers van leverenzyminducerende stoffen. Directe communicatie aan de gezondheidszorgbeoefenaars. 12/07/2016. [https://www.fagg-afmps.be/sites/default/files/dhpc\\_levonorgestrel\\_nl\\_-\\_website.pdf](https://www.fagg-afmps.be/sites/default/files/dhpc_levonorgestrel_nl_-_website.pdf)

Clinical Effectiveness Unit, FSRH of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Drug interactions with hormonal contraception, 2012. <http://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/ceu-guidance-drug-interactions-with-hormonal-contraception-jan>

Martindale (elektronische versie, laatste maal geraadpleegd op 22/09/16)

Stockley's Drug Interactions (elektronische versie, laatste maal geraadpleegd op 22/09/16)

SKP EllaOne®

### Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

### Hoofredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent),  
G. De Loof (Domus Medica) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### Alle informatie en volledig colofon:

[www.bcfi.be](http://www.bcfi.be)

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.